



Occult Hepatitis B Virus Infection

Occult Hepatit B Virüs Enfeksiyonu

Occult Hepatit B Virüs Enfeksiyonu / Occult Hepatitis B Virus Infection

Murat Afyon¹, İsmail Yaşar Avcı², Asım Ülçay³, Hüsrev Diktaş⁴,

¹Kasımpaşa Asker Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Servisi, İstanbul, ²Gata Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Ankara,

³Gata Haydarpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, İstanbul,

⁴Girne Asker Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Servisi, Girne, KKTC

Özet

Pencere dönemi dışında Hepatit B yüzey antijeni negatif iken kan veya dokularda Hepatit B Virüs (HBV) deoksiribonükleik asidinin varlığı *occult* HBV enfeksiyonu (OHB) olarak adlandırılır. OHB mekanizması için çeşitli hipotezler öne sürülmektedir. OHB'nin klinik önemi büyük ölçüde bilinmemektedir. OHB başlangıçta hepatoselüler karsinom veya sınıflandırılmayan kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda saptanmıştır. OHB HBV bulaşı için potansiyel risk oluşturmaktadır ve kronik Hepatit C virüs enfeksiyonunda hastalık progresyonunu ve tedaviye yanıtı etkileyebilir.

Anahtar Kelimeler

Gizli Hepatit B; HBV DNA; HBV Replikasyonu

Abstract

Occult hepatitis B virus infection (OHB) is defined as presence of Hepatitis B Virus (HBV) deoxyribonucleic acid in blood or tissues with undetectable hepatitis B surface antigen, outwith the preseroconversion window period. Several possibilities have been hypothesized as the mechanisms of OHB. The clinical significance of OHB remains vastly unknown. OHB was initially detected in patients with hepatocellular carcinoma or unclassified chronic liver disease. OHB harbours potential risk of HBV transmission and may affect disease progression and treatment response of chronic hepatitis C.

Keywords

Occult Hepatitis B; HBV DNA; HBV Replication

DOI: 10.4328/JCAM.1229

Received: 26.07.2012 Accepted: 11.08.2012 Printed: 01.09.2013

J Clin Anal Med 2013;4(5): 435-9

Corresponding Author: Murat Afyon, Kasımpaşa Asker Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Servisi, Beyoğlu, İstanbul, Türkiye.

T.: +90 2122387900 GSM: +905056528032 E-Mail: muratafyon2002@yahoo.com

Giriş

Hepatit B Virüs (HBV) enfeksiyonunun iyileşmesi, klasik bilgilerde Hepatit B yüzey antijeninin (HBsAg) kaybolması ile birlikte HBV deoksiribonükleik asidinin (DNA) negatifleşmesi olarak tanımlanır [1]. Bununla birlikte akut kendini sınırlayan veya kronik enfeksiyonda ya da başarılı HBV tedavisi sonrası HBsAg'nin kaybolmasından sonra bazı hastalarda düşük düzeylerde HBV DNA serum, periferik kan mononükleer hücreleri (PKMH) veya karaciğer dokusunda kalabilir.

İlk olarak Hoofnagle ve arkadaşları 1978 yılında HBsAg ve antiHBs düzeyi negatif, antiHBc IgG pozitif kan transfüzyonu sonrasında HBV enfeksiyonu geliştiğini bildirmişlerdir [2]. Sonradan yapılan çalışmalarda izole antiHBc IgG pozitif olan hastaların çoğunluğunda HBV DNA pozitifliği saptanması, yeni bir durumu ve bu tip hastaların HBV enfeksiyonunu bulaştırma riskinin olduğunu ortaya koymuştur. Bu klinik durum *occult* (Gizli) Hepatit B Virüs enfeksiyonu (OHB) olarak tanımlanmıştır [3-5].

Pencere dönemi dışında HBsAg negatif iken HBsAg'ye karşı antikor (antiHBs) veya Hepatit B Core antijenine karşı immünglobülin G yapısında antikor (antiHBc IgG) varlığında veya yokluğunda, kan veya dokularda HBV DNA varlığı OHB olarak adlandırılır. OHB'li hastalarda serum HBV DNA düzeyi ise genellikle 10^4 kopya/ml'den düşük saptanır ve bu düzey HBsAg pozitif kişilere göre anlamlı olarak düşüktür [3, 6-12].

Epidemioloji

OHB ile ilgili çalışmalar kapsamlı olmasına rağmen bu klinik durumun tam olarak prevalansını tanımlamak güçtür. OHB'nin farklı klinik şekillerde ortaya çıkması, çalışmalarda kullanılan yöntemlerin ve duyarlılıklarının farklı olması, pek çok çalışmanın küçük, heterojen ve HBV bulaşma riski olan gruplar içermesi ve kontrol grubunun bulunmaması, test edilen materyalin farklı olması (serum veya karaciğer dokusu), OHB süresince HBV viremisinin dalgalanma göstermesi prevalansın tam olarak belirlenememe nedenleri arasında yer almaktadır [3].

OHB görülme sıklığı, o ülkedeki HBV enfeksiyonunun prevalansı ile yakından ilişkilidir. Ayrıca OHB; hepatoselüler karsinomlu (HCC), kronik Hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu olanlar, antiHBc IgG pozitif vericilerden karaciğer alanlar, antiHBc IgG pozitif kronik HCV enfeksiyonlular, kriptojenik siroz/fibrozis olguları, hemodiyaliz hastaları, intravenöz uyuşturucu kullananlar gibi bazı hasta gruplarında daha sık bildirilmektedir [5, 13-17].

Prevalansı etkileyen önemli bir etmen olarak izole antiHBc IgG pozitifliği görülmektedir. Bazı çalışmalarda OHB'nin antiHBc IgG pozitif hastalarda, antiHBc IgG negatif olanlara göre daha sık görüldüğü gösterilmiştir [18]. Ancak yapılan bazı çalışmalarda ise OHB varlığı ile antiHBc IgG ve antiHBs durumu arasında anlamlı korelasyon bulunamamıştır [19, 20]. Literatürde çeşitli ülkelerden HBsAg negatif, antiHBc IgG pozitif kan donörlerinde %0-%38 oranlarında HBV DNA pozitiflikleri bildirilmiştir [6, 8, 13, 21-24].

OHB'nin prevalansını etkileyen önemli bir faktör de, karaciğer hastalığının varlığıdır. Herhangi bir karaciğer hastalığı olmayanlarda OHB %0-%10, kronik hepatitlerde %11-%19, HCC hastalarında %12-%61 oranlarında bildirilmektedir [14]. HCV enfeksiyonu varlığının da OHB görülme sıklığını etkilediği düşünülmektedir. Non-HCV'li kronik hepatitli hastalarda OHB prevalansını Hindistan'da %10,8, İspanya'da %19, HCV pozitiflerde ise Fransa'da %20, İtalya'da %33 Japonya'da %80 olarak bildiren çalışmalar mevcuttur [13, 15, 16].

Literatürde *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) pozitif hasta gruplarındaki OHB oranlarını inceleyen çalışmalarda ise %0 ile

%89 arasında geniş bir dağılım aralığı dikkati çekmektedir [25]. Hemodiyaliz hastalarında ise OHB sıklığı %0 ile %50 arasında bildirilmektedir [17, 26-29]. Türkiye'de yapılan bir çalışma sonucunda OHB'nin diyaliz ünitelerinde bulaş riski oluşturmaması için, hemodiyaliz hastalarının HBsAg negatif olsalar bile duyarlı PCR temelli yöntemlerle taranmasının yararlı olabileceği ve hemodiyaliz uygulamasının ilave bir risk faktörü olabileceği sonucuna varılmıştır [17].

Türkiye'de farklı hasta gruplarında veya kan donörlerinde yapılan çalışmalarda OHB prevalansı %0-%36,4 olarak bildirilmiştir [11, 17, 26, 28-37]. Çalışma gruplarına göre belirtmek gerekirse antiHCV pozitif hemodiyaliz hastalarında %0-%36,4, antiHCV negatif hemodiyaliz hastalarında %7, HBV ön tanısı ile değerlendirilen hasta gruplarında ise HBsAg negatif olarak bulunan hastalar içinde %3,4-%19 oranında OHB bildirilmiştir [11, 17, 26, 29, 30, 32 - 34].

Kan donörleri arasında Türkiye'de yapılan en geniş çaplı çalışma Çapa Kızılay Kan Merkezi'ne ait olup 10.989 donörden 4'ünde HBsAg negatif HBV DNA bildirilmiştir [37]. Türkiye'de antiHBc IgG pozitifliği tespit edilen donör serum örneklerinde yapılan çalışmalarda ise %0,45 ve %5 oranında HBV DNA pozitiflikleri bildirilmiştir [31, 35]. Farklı bir çalışmada donör dışı hasta grubunda 36 izole antiHBc IgG pozitifliği tespit edilmiş ve bu hastalarda %30,55 HBV DNA pozitifliği tespit edilmiştir [33].

Patogenez ve Klinik

OHB iyi gösterilmiş bir klinik durum olmasına rağmen, mekanizması halen tartışmalıdır. OHB mekanizması için çeşitli hipotezler bulunmaktadır. Bunlar içinde en önemlileri HBV S geninde mutasyon, genoma HBV DNA'nın integrasyonu, PKMH'nin HBV ile enfeksiyonu, HBV içeren immün kompleksler, kişinin immün cevabının değişmesi ve HBV'nin diğer virüslerle koenfeksiyonu olarak tanımlanmıştır [3].

OHB'li hastalarda genotip D'nin daha sık olduğunu gösteren çalışmalar olsa da farklı sonuçlar elde edilen çalışmalar da mevcuttur. [6-10, 21]. Yapılan bazı çalışmalarda ise özellikle seronegatif OHB oluşumunda HBV X geninde mutasyonların etkisini düşündüren sonuçlar elde edilmiştir [38].

OHB farklı bazı klinik tablolarla karşımıza çıkabilir. Bunlardan ilki, antiHBs pozitifliği ile belirlenen akut enfeksiyonun iyileşme dönemi olarak tanımlanmıştır. Bazı bireylerde, HBsAg'yi nötralize etmek üzere antiHBs üretimi olmasına rağmen, HBV DNA replikasyonu düşük düzeylerde de olsa devam etmektedir. Bu durumlarda çok düşük seviyelerde HBV DNA; karaciğerde, PKMH'de ve serumda yıllarca tespit edilebilir ve virüs antiHBs ile kompleks halinde, dolaşımda serbest halde veya her iki formda da bulunabilir [39].

Literatür incelendiğinde kan donörlerinde, neonatal dönemde HBV aşısı olmuş genç erişkinlerde, etiyolojisi bilinmeyen ALT yüksekliği olan hastalarda, hematopoyetik kök hücre donörlerinde ve hemodiyaliz hastalarında antiHBs varlığında değişen viral yüklerde HBV DNA pozitifliği bildirilmiştir. Bu çalışmalarda antiHBs titresi de değişkenlik göstermekle birlikte pek çok çalışmada >100 IU/ml hatta 1000 IU/ml ve üstünde antiHBs düzeyi varlığında bile HBV DNA pozitifliği olduğu gösterilmiştir [7, 8, 16, 20, 30].

Tanımlanmış ikinci klinik durum ise, kaçak mutantlara bağlı gelişen OHB'dir. Özellikle HBV S geni "a" determinant bölgesinde oluşan mutasyonlar sonucu, rekombinant aşılar ile immunize edilen çocuklarda antiHBs ile birlikte replikasyonun görüldüğü aşı kaçak mutantlar, karaciğer transplantasyonu yapılan ve re-enfeksiyonu önlemek için HBIG verilen hastalarda immün kaçak

mutantlar, antijenik yapılarındaki değişiklik nedeniyle HBsAg tanısında kullanılan bazı testler tarafından saptanamayan tanınal kaçak mutantlar bildirilmiştir [7, 40, 41].

HBsAg ve antiHBs negatifliğinde antiHBc IgG pozitifliği izole antiHBc IgG pozitifliği olarak tanımlanmaktadır. İzole antiHBc IgG pozitifliğinin olduğu bu serolojik durum OHB ile ilgili diğer bir klinik tablo olarak belirtilmektedir. İzole antiHBc IgG pozitifliği birkaç farklı şekilde görülebilir veya açıklanabilir. Bunlardan birincisi akut enfeksiyonun uzamış pencere dönemidir. Farklı bir teori uzun yıllar süren HBV taşıyıcılığından sonra dolaşımdaki HBsAg'nin ölçülebilenden düşük seviyelere inmesi sonucuna dayanır. Bu durum HBsAg içeren kan örneklerinde artan duyarlılıkta ki HBsAg testlerinin kullanımı ile desteklenebilir. Diğer bir teori ise HBV enfeksiyonundan iyileşme sonrası antiHBs oluşan bireylerde uzun bir süre sonra antiHBs'nin tespit edilemez hale gelmesi ve antiHBc IgG'nin tek belirteç olarak kalmasıdır. Birçok çalışma da izole antiHBc IgG pozitifliği olan kan donörlerinde HBV aşısı sonrası antiHBs immün cevabını tespit ederek bu durum gösterilmiştir [42]. Ayrıca izole antiHBc IgG pozitif örneklerde tekrarlanan testler sonucunda değişen oranlarda (%35'e varan) yalancı antiHBc IgG pozitiflikleri olduğu bildirilmiştir [7, 43]. Bu durumların dışında kan transfüzyonunu takiben veya anneden bebeğe antikorların pasif olarak aktarımı, HBV antijenlerine karşı humoral yanıtta bir bozukluk olması ya da özellikle diyabetliler ile böbrek hastalarında sık görülen antiHBs oluşturmama durumunda, mutant suşlarla oluşan enfeksiyonlarda, HCV veya diğer viral etkenler ile koenfeksiyon durumunda ve son olarak düşük replikasyon seviyesi ile gerçek bir OHB durumunda izole antiHBc IgG pozitifliği görülebilir [3, 4].

İzole antiHBc IgG pozitiflik oranları çalışma yapılan bölgenin HBV prevalansına ve çalışılan gruba bağlı olarak farklılık göstermektedir. Türkiye'de yapılan çalışmalarda antiHCV pozitif hemodiyaliz hastaları içinde HCV ribonükleik asit (HCV RNA) pozitif grupta %13,6 ve HCV RNA negatif grupta ise %3,5 izole antiHBc IgG pozitifliği tespit edilmiştir [26]. Hepatit belirteçleri araştırılan hastalarda %5,8, kan donörlerinde ise %2,5 oranlarında izole antiHBc IgG pozitifliği bildirilmiştir [31, 42].

OHB ile ilişkili son klinik durum ise bütün HBV serolojik belirteçlerin negatif olduğu seronegatif OHB durumudur. Seronegatif OHB'nun sıklığı ve oluşma mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte bazı çalışmalarda oluşumunda HBV X geninde mutasyonların etkisini düşündüren sonuçlar elde edilmiştir [38]. Özellikle diğer klinik durumlarda (iyileşme sonrası, kaçak mutantlar ve izole antiHBc IgG pozitifliği) antiHBc IgG taranması ile transfüzyona bağlı HBV bulaşı önlenemesine rağmen, seronegatif OHB'de bunun mümkün olmaması klinik olarak önem arz etmektedir.

Literatürde, tüm HBV serolojik belirteçlerinin negatif olduğu seronegatif OHB tablosu özellikle etiyojisi bilinmeyen ALT yüksekliği olan hastalarda, kan donörlerinde ve hematopoyetik kök hücre donörlerinde sıklıkla bildirilmiştir [9, 19-21]. Minuk ve ark.'nın [18] Kanada'dan yapmış oldukları bir çalışmada toplumda, HBsAg, antiHBc IgG ve antiHBs düzeyi negatif bireylerde %8,1 oranında HBV DNA pozitifliği bildirilmiştir. Türkiye'den de seronegatif OHB olgularının bildirildiği çalışmalar mevcuttur [11, 32].

OHB'nin klinik önemi halen tam olarak bilinmemektedir. İlk kez HCC'li ya da kronik hepatitli hastalarda tanımlanmış olması karaciğer hastalıkları etiyojisinde yeri olabileceğini düşündürmektedir. Fakat daha çok kabul edilen görüş, OHB taşıyıcılarının asemptomatik olduğu ve sadece tarama programları ile belirlenebileceği olsa da, yapılan çalışmalar sonucunda OHB'nin kan

transfüzyonu, hemodiyaliz ve organ transplantasyonu sırasında HBV bulaşı açısından risk oluşturduğu, kriptojenik karaciğer hastalığı ve kronik HBV enfeksiyonunun reaktivasyonu veya fulminan hepatite neden olabileceği, HCC gelişimiyle ilişkili olabileceği, kronik HCV enfeksiyonunda hastalık progresyonunu ve tedaviye yanıtı etkileyebileceği düşünülmektedir [3-5, 14, 17, 44, 45].

Yapılan çalışmalarda da hayvan ve insan modellerinde OHB'li kan donörlerinin bulaştırıcılığı gösterilmiş olup immünsüpresyonu ve sepsisi olan bazı alıcılarda ise fatal fulminan hepatit tablosu geliştiği bildirilmiştir [44, 45]. Aynı zamanda OHB'nin, hemodiyaliz hastalarında da HBV bulaşı açısından bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir [17].

OHB, nedeni bilinmeyen serum ALT yüksekliği olan hastalarda tespit edilmiştir [16, 46]. Ayrıca OHB'nin kriptojenik karaciğer hastalığı ilişkili olduğu veya HBsAg klirensinden sonra devam eden orta derecede karaciğer hasarının bu hastalarda düşük seviyede tespit edilebilen HBV DNA ile ilişkili olduğunu düşündüren çalışmalar da mevcuttur [47, 48]. Ancak antiHBs pozitif OHB'li bütün hastalarda normal ALT seviyeleri gösterilen ve OHB'li hastalarda normal karaciğer histolojisi ve biyokimyası tespit edilen çalışmalarda mevcuttur [49, 50].

Kronik HBV reaktivasyonu veya fulminan hepatite gidiş sitotoksik tedavi gören, otolog kök hücre transplantlı veya lenfoma, lösemi, aplastik anemi nedeniyle kemik iliği transplantlı aynı zamanda OHB olan hastalarda bildirilmiştir [51, 52]. Ayrıca çeşitli çalışmalarda HBsAg negatif fulminan hepatik yetmezlikli hastaların %0-%47'sinde HBV DNA tespit edilmiştir [3].

Yapılan bir çalışmada ise HBsAg ve antiHCV negatif olduğu gösterilen sirozlu hastalar izlenmiş OHB olan ve olmayan hastalar arasında HCC gelişimi açısından anlamlı farklılık tespit edilmiştir. OHB'nin HCC gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir [53]. HBsAg negatif, sirozu ve HCC olan hastalarda yüksek oranda HBV DNA pozitifliği bildirilen veya kronik karaciğer hastalığı olan OHB'li hastalarda izlem sonrası yüksek oranda siroz veya HCC gelişimini gösteren çalışmalar mevcuttur [54, 55]. Bu veriler uzun dönem HBV enfeksiyonuna bağlı gelişmiş karaciğer hasarının ya da viral genomun karaciğer hücrelerine entegre olmasının karsinogenezi başlatabileceğini düşündürmektedir. OHB'nin, tek başına HCC'ye yol açıp açamayacağı hala bilinmemektedir. Fakat HBV DNA düzeylerindeki yüksekliğin HCC gelişimi için risk faktörü olduğu kesindir. HCC'li hastalarda HBV DNA prevalansı çeşitli çalışmalarda %5-%80 arasında bulunmuştur [3].

HCV pozitif hastalarda OHB varlığının kliniği ya da tedaviyi nasıl etkilediği de önemli bir konudur. Bazı çalışmalarda HCV pozitif hastalarda OHB'nin siroza ya da HCC'ye gidişi hızlandırdığı belirtilmiş olsa da bazı çalışmalarda HCV'nin klinik seyrini etkilemediği belirtilmiştir [56, 57]. Tek başına HCV enfeksiyonlu hastalarla, OHB ile koenfekte olan hastalar karşılaştırıldığında, HCC gelişiminin OHB'li grupta daha kısa sürede ve siroz gelişmeden önce olduğu gösterilmiştir [58]. Khattaba ve ark. [59] HCV enfeksiyonunun OHB ile birlikteliğinde IFN tedavisine yanıtızsız olduğunu bildirirken, iki farklı çalışmada Fabris ve ark. [56] ve Levast ve ark. [60] OHB'nin, HCV enfeksiyonunda tedaviyi etkilemediğini bildirmişlerdir.

Tanı ve Tarama

OHB uzun yıllar süren HBV taşıyıcılığından sonra dolaşımdaki HBsAg'nin ölçülebilenden düşük seviyelere inmesi sonucunda ve HBsAg tanısında kullanılan bazı testler tarafından saptanamayan tanınal kaçak mutantlar ile gelişebilir. Bu nedenle HBsAg

testlerinin duyarlılığını artırmak amacıyla Chemiluminescence Immunassay (CLIA), HBsAg yoğunlaştırma ve immükompleks ayırıştırması gibi yöntemler ile ilgili çalışmalar yapılmakta veya uygulanmaktadır [61-63].

OHB'nin özellikle transfüzyon ile HBV bulaşına neden olabileceği bilinmektedir ve HBsAg testlerinde yenilikler olsa da HBV belirtici olarak tarama testlerinde HBsAg'nin kullanımında bazı problemler oluşabilir. Bunlar HBsAg'nin değişken varlığı, bazı bireylerde HBsAg'nin testlerin cut-off değerinin altında kalması, HBsAg tanınmasını engelleyen mutasyonlar, HBV DNA pozitif HBV aşısı olmuş donörlerde görülebilen HBsAg yokluğu, kronik enfeksiyonda HBsAg ve HBV DNA seviyeleri arasında korelasyon eksikliği, antiHBc IgG pozitif kan donörlerinin büyük kısmında HBsAg yokluğu olarak sıralanabilir [64].

OHB'nin neden olabileceği olası transfüzyon ile HBV bulaşını antiHBc IgG taranmasının önleyebileceğini belirten pek çok çalışma mevcuttur [23, 43]. Ancak her ne kadar bulaşı azalttığı gösterilmiş olsa da antiHBc IgG reaktif örneklerde değişen oranlarda yalnızca pozitiflikler sonucu donör kaybı, antiHBc IgG prevalansının %10'dan yüksek olduğu ülkelerde ek donör kaybında artış, pencere dönemi bulaşlarını önlemede yetersizliği ve seronegatif OHB bulaşını da önleyememesi antiHBc IgG'nin tarama testi olarak kullanımında karşımıza çıkan problemler olarak tariflenmektedir [3, 7, 43, 64].

Kan güvenliğini arttırmak amacıyla nükleik asit amplifikasyon testleri (NAT), öncelikle uzun pencere dönemi nedeniyle HCV için, kısa süre sonra da HBV ve HIV için gündeme gelmiştir. Bu amaçla serolojik taramaları yapılmış ve negatif olarak değerlendirilmiş donör serum örnekleri değişen örnek miktarları büyüklüğünde havuzlanarak minipool NAT (MP-NAT) uygulamasına başlanmıştır. Ardından MP-NAT yerini tek serumda kullanılan tek tek polimeraz zincir reaksiyonu ile *individual* NAT'a (ID-NAT) bırakmıştır. HCV, HIV ve HBV'nin ayrı ayrı çalışıldığı sistemler dışında, kan merkezlerinde kullanımı onaylanmış ikili (HIV/HCV) ve üçlü (HIV/HCV/HBV) NAT tarama testleri de mevcuttur. Bu multipleks sistemler kan merkezlerinde uygulama kolaylığı sağlamaktadır. NAT sistemlerin etkinliğinin araştırıldığı çok sayıda karşılaştırmalı çalışma mevcuttur [65-67]. Ayrıca gelişmiş ülkelerde zaten düşük olan transfüzyon bulaş riskini NAT'ın azalttığını, ancak sıfırlamadığını da belirtmek gerekir. MP-NAT ve ID-NAT taramasına rağmen transfüzyonla HBV bulaşları meydana gelmiştir [45].

Transfüzyon ile HBV bulaşı dışında ki önemi açısından OHB'nin nedeni bilinmeyen serum ALT yüksekliği olan hastalarda, kriptojenik karaciğer hastalığı olanlarda etiyoloji açısından ve karaciğer transplant donörleri ile hemodiyaliz hastalarında yine HBV bulaşı açısından unutulmaması ve HBV DNA'nın daima donör serumlarında değil de sadece karaciğerde de tespit edilebildiği bilinmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Koziel MR, Thio CL. Hepatitis B virus and Hepatitis D virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. USA: Churchill-Livingstone; 2010. p: 2059-87.
2. Hoofnagle JH, Seef LB, Bales ZB, Zimmerman HJ. The type B hepatitis after transfusion with blood containing antibody to hepatitis B core antigen. N Engl J Med 1978; 298: 1379-83.
3. Hu KQ. Occult Hepatitis B Virus Infection and its Clinical Implications. Journal of Viral Hepatitis 2002; 9(4): 243-57.
4. Allain JP. Occult hepatitis B virus infection: implications in transfusion. Vax Sanguinis 2004; 86(2): 83-91 (doi:10.1111/j.0042-9007.2004.00406.x).
5. Torbenon M, Thomas DL. Occult hepatitis B. Lancet Infect Dis 2002; 2(8): 479-86 (doi:10.1016/S1473-3099(02)00345-6).
6. Quan Y, Shan-Hai O, Chang-Rong C, Ge SX, Pei B, Chen QR et al. Molecular Characteristics of Occult Hepatitis B Virus from Blood Donors in Southeast China. Journal of Clinical Microbiology 2010; 48(2): 357-62 (doi:10.1128/JCM.01781-09).
7. Xu L, Wei Y, Chen T, Lu J, Zhu CL, Ni Z et al. Occult HBV infection in antiHBs po-

- sitive young adults after neonatal HB vaccination, Vaccine 2010; 28(37): 5986-92.
8. Manzini P, Girotto M, Borsotti R, Giachino O, Guaschino R, Lanteri M et al. Italian blood donors with antiHBc and occult hepatitis B virus infection. Haematologica 2007; 92(12): 1664-70 (doi:10.3324/haematol.11224).
9. Zheng X, Ye X, Zhang L, Wang W. Characterization of Occult Hepatitis B virus Infection from Blood Donors in China. J Clin Microbiol 2011; 49(5): 1730-7.
10. Mahgoub S, Candotti D, El Ekiaby, M, Allain JP. Hepatitis B virus (HBV) infection and recombination between HBV genotypes D and E in asymptomatic blood donors from Khartoum Sudan. J Clin Microbiol 2011; 49(1): 298-306.
11. Özbilge H, Zeyrek FY, Mızraklı U, Tümkaya B. Hepatit B DNA Pozitifliği ve Serolojik Testler [DNA Positivity of Hepatitis B Virus and Serological Tests]. Erciyes Tıp Dergisi (Erciyes Medical Journal) 2005; 27(1): 17-21.
12. Shang G, Yan Y, Yang B, Shao C, Wang F, Li Q et al. Two HBV DNA+/HBsAg- blood donors identified by HBV NAT in Shenzhen, China. Transfus Apher Sci 2009; 41(1): 3-7.
13. Chaudhuri V, Nanu A, Panda SK, Chand P. Evaluation of serologic screening of blood donors in India reveals a lack of correlation between anti-HBc titer and PCR-amplified HBV DNA. Transfusion 2003; 43(10): 1442-8. (doi:10.1046/j.1537-2995.2003.00512.x).
14. Kasapoğlu B, Türkay C. Okült (OCCULT) Hepatit B Enfeksiyonu [Occult Hepatitis B Infection]. Güncel Gastroenteroloji 2007; 11(2): 51-6.
15. Chemin I, Trepo C. Clinical Impact of Occult HBV Infections. J Clin Virol 2005; 34(1): 15-21. (doi:10.1016/S1386-6532(05)80005-8).
16. Berasain C, Betes M, Panizo A, Ruiz C, Herrero JL, Civeira MP et al. Pathological and virological findings in patients with persistent hypertransaminasaemia of unknown etiology. Gut 2000; 47: 429-35.
17. Altındış M, Uslan İ, Çetinkaya Z, Yüksel Ş, Çiftçi İH, Demirtürk N ve ark. Hemodiyaliz Hastalarının Gizli Hepatit B Varlığı Yönünden Araştırılması [Investigation Of Hemodialysis Patients In Terms Of The Presence Of Occult Hepatitis B]. Mikrobiyol Bül 2007; 41(2): 227-33.
18. Minuk GY, Sun D, Uhanova J, Zhang M, Caouette S, Nicolle LE et al. Occult hepatitis B virus infection in a North American community-based population. J Hepatol 2005; 42(4): 480-5. (doi:10.1016/j.jhep.2004.11.037).
19. Kim SM, Lee KS, Park JC, Lee JY, Kim KH, Park JY et al. Prevalence of occult HBV infection among subjects with normal serum ALT levels in Korea. Journal of Infection 2007; 54: 185-91.
20. Hui CK, Sun H, Au WY, Lie AK, Yueng Y, Zhang H et al. Occult hepatitis b virus infection in hematopoietic stem cell donors in a hepatitis B virus endemic area. J Hepatol 2005; 42: 813-9.
21. Liu Y, Li P, Li C, Zhou J, Wu C, Zhou Y. Detection of hepatitis B virus DNA among accepted blood donors in Nanjing, China. Virology Journal 2010; 7(1): 193. (doi:10.1186/1743-422X-7-193)
22. Silva CM, Costi C, Costa C, Michelona C, Oravec C, Ramose AB et al. Low rate of occult hepatitis B virus infection among anti-HBc positive blood donors living in a low prevalence region in Brazil. J Infect. 2005; 51(1): 24-9. (doi:10.1016/j.jinf.2004.07.007).
23. Arraes LC, Ximenes R, Andrieu JM, Lu W, Barreto S, Pereira LMMB et al. The Biological Meaning of AntiHBc Positive Result in Blood Donors: Relation to HBV DNA and to Other Serological Markers. Rev Inst Med Trop S Paulo 2003; 45(3): 137-40.
24. Kang SY, Kim MH, Lee WI. The prevalence of "anti-HBc alone" and HBV DNA detection among anti-HBc alone in Korea. J Med Virol 2010; 82(9): 1508-14. (doi:10.1002/jmv.21862).
25. Altınbaş A, Unal S. HIV Pozitif Kişilerde Gizli (Okült) HBV Enfeksiyonu [Occult Hepatitis B Virus Infection in HIV Positive Patients]. Türk HIV Dergisi 2006; 9(1): 7-9.
26. Göral V, Özkul H, Atmaca S, Şit D, Çelik M. Kronik HCV'li hemodiyaliz hastalarında occult HBV enfeksiyonu sıklığı [The Prevalence of Occult HBV Infection in Hemodialysis Patients with Chronic HCV Infection]. Akademik Gastroenteroloji Dergisi 2005; 4(2): 106-11.
27. Fabrizi F, Messa PG, Lunghi, G, Aucella F, Bisegna S, Mangano S et al. Occult hepatitis B virus infection in dialysis patients: a multicentre Survey. Aliment Pharmacol Ther 2005; 21(11): 1341-47. (doi:10.1111/j.1365-2036.2005.02501.x).
28. Beşik F, Karaca C, Akyüz F, Horosanlı S, Önel D, Badur S ve ark. Occult HBV infection and YMDD variants in hemodialysis patients with chronic HCV infection. J Hepato 2003; 38(4): 506-10. (doi:10.1016/S0168-8278(02)00457-9).
29. Kanbay M, Gur G, Akcay A, Selcuk H, Yilmaz U, Arslan H. Is hepatitis C virus positivity a contributing factor to occult hepatitis B virus infection in hemodialysis patients? Dig Dis Sci 2006; 51(11): 1962-6. (doi:10.1007/s10620-006-9421-9).
30. Altındış M. Hepatit B virüs (HBV) serolojik belirleyicileri ile HBV DNA'nın varlığının karşılaştırılması [Comparison of Hepatitis B Virus (HBV) Serological Markers and Existence of HBV DNA]. Infek Derg 2002; 16(2): 141-5.
31. Bal H, Heper Y, Kumaş LT, Mıstık R, Töre O. İzole antiHBc Pozitif Olgularda HBV DNA Varlığının Araştırılması ve Bu Olguların Kan Bankacılığı Açısından Önemi [Investigation of The Presence of HBV DNA in Isolated Anti-HBc Positive Cases and Their Importance in Blood Banking]. Mikrobiyol Bul 2009; 43(2): 243-50.
32. Külah C, Cömert F, Özlü N, Eroğlu Ö, Tekin İÖ. Hepatit B Virüs (HBV) Enfeksiyonunda Serolojik Belirteçler, Transaminaz Düzeyleri ve HBV DNA'nın Birlikte Değerlendirilmesi [Evaluation of Serological Markers, Transaminase Levels and HBV DNA in Hepatitis B Virus Infections]. Viral Hepatit Dergisi 2007; 12(3): 111-5.
33. Us T, Akgün Y, Kanan B. HBV-DNA PCR sonuçlarının, HBV serolojik göstergeleriyle karşılaştırılması [Comparison of Hepatitis B Virus (HBV) DNA by PCR with Serological Parameters of HBV]. Viral Hepatit Derg 2000; 6(3): 175-8.
34. Güney Ç, Avcı İY, Yapar M, Başustaoglu AC, Kubar A. Kan vericilerinin serumlarında saptanan HBsAg negatifliğinin doğrulanması [Confirmation of HBsAg Nega-

- tivity in Sera Obtained From Blood Donors]. *Mikrobiyol Bül* 2001; 35(3): 459-63.
35. Karakadioğlu Bali S, Mutlu B, Sayan M. Sağlıklı Kan Bağışçılarında Nükleik Asit Amplifikasyon Teknolojisi Yöntemi İle Hepatitis B Virüs DNA'sının Araştırılması [Survey of Hepatitis B Virus DNA in Healthy Blood Donors by Using Nucleic Acid Amplification Technology]. *İnfeksiyon Dergisi* (Turkish Journal of Infection) 2008; 22(3): 131-4.
 36. Yıldırım M, Yavuz MT, Özdemir D, Behçet M, Şencan İ. İzole antiHbc pozitif hastalarda saptanan yüksek Hepatitis B virüsü DNA oranı. *Mikrobiyol Bul* 2008; 42(3): 535-6.
 37. Heper Y, Pelit Kılıç NB. Kan ile bulaşan enfeksiyonlarda tarama testlerinde NAT mı ELISA mı, NAT ve ELISA mı? [In screening tests for transfusion-related infections: NAT or ELISA, or NAT and ELISA ?] In: Töre O, Heper Y, Sınırtaş M eds. *Kan ve Kan Ürünleri ile Bulaşan Enfeksiyonlar Sempozyum Kitabı*. Bursa: Ümit Matbaa 2008; p:35-9.
 38. Fujise K, Tatsuzawa K, Kono M, Hoshina S, Tsuboto A, Niiya M et al. A mutation of the start codon in the X region of hepatitis B virus DNA in a patient with non-B, non-C chronic hepatitis. *World J Hepatol* 2011; 3(2): 56-60.
 39. Liorot MA, Marcellin P, Bismuth E, Martinot-Peignoux M, Boyer N, Degott C et al. Demonstration of Hepatitis B Virus DNA by Polymerase Chain Reaction in the Serum and the Liver after Spontaneous or Therapeutically Induced HBeAg to anti-HBe or HBsAg to anti-HBs Seroconversion in Patients with Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 1992; 15(1): 32-6.
 40. Carman WF, Trautwein C, Van Deursen FJ, Colman K, Dornan E, McIntyre G et al. Hepatitis B virus envelope variation after transplantation with and without hepatitis B immune globulin prophylaxis. *Hepatology* 1996; 24: 489-93.
 41. Carman WF, Zanetti AR, Karayiannis P, Waters J, Thomas C. Vaccine induced escape mutant of hepatitis B virüs. *Lancet*, 1990; 336: 325-9.
 42. Özdemir D, Yılmaz Z, Şencan İ, Yıldırım M, Küçükbayrak A. İzole Anti-Hbc Pozitifliği Saptanan Hastaların Hepatitis B Aşısına Karşı İmmün Yanıtlarının Değerlendirilmesi [Evaluation of Anti-Body Response of Anti-Hbc Only-Positive Patients to Hepatitis-B Vaccine]. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2008; 1(10): 28-31.
 43. Kleinman SH, Kuhns MC, Todd DS, Glynn SA, McNamara A, DiMarco A et al. Frequency of HBV DNA detection in US blood donors testing positive for the presence of anti-HBc: implications for transfusion transmission and donor screening. *Transfusion* 2003; 43(6): 696-704. (doi:10.1046/j.1537-2995.2003.00391.x).
 44. Yuen MF, Wong DK, Lee CK, Tanaka Y, Allain JP, Fung J et al. Transmissibility of hepatitis B virus (HBV) infection through blood transfusion from blood donors with occult HBV infection. *Clin Infect Dis* 2011; 52(5): 624-32. (doi:10.1093/cid/ciq247).
 45. Gerlich WH, Bremer C, Saniewski M, Schüttler CG, Wend UC, Willems WR et al. Occult Hepatitis B Virus Infection: Detection and Significance. *Dig Dis* 2010; 28(1): 116-25. (doi:10.1159/000282074).
 46. Zaghloul H, El-Sherbiny W. Detection of occult hepatitis C and hepatitis B virus infections from peripheral blood mononuclear cells. *Immunol Invest* 2010; 39(3): 284-91.
 47. Fang Y, Shang QL, Liu JY, Li D, Xu WZ, Teng X et al. Prevalence of occult hepatitis B virus infection among hepatopathy patients and healthy people in China. *J Infect* 2009; 58: 383-8.
 48. Chemin I, Zoulim F, Merle P, Arkhis A, Chevallier M, Kay A et al. High incidence of hepatitis B infection among chronic hepatitis cases of unknown aetiology. *J Hepatol* 2001; 34: 447-54.
 49. Michalak TI, Pasquinelli C, Guilhot S, Chisari FV. Hepatitis B virus persistence after recovery from acute viral hepatitis. *J Clin Invest* 1994; 93: 230-9.
 50. Yuen MF, Lee CK, Wong DK, Fung J, Hung I, Hsu A et al. Prevalence of occult hepatitis B infection in a highly endemic area for chronic hepatitis B: a study of a large blood donor population. *Gut* 2010; 59(10): 1389-93.
 51. Chen PM, Fan S, Liu JH, Chiou TJ, Hsieh SR, Liu RS et al. Reactivation of hepatitis B virus infection in two chronic GVHD patients after transplantation. *Int J Hematol* 1993; 58: 183-83.
 52. Lau GK, Wu PC, Liang R, Yuen ST, Lim WL. Persistence of hepatic hepatitis B virus after serological clearance of HBsAg with autologous peripheral stem cell transplantation. *J Clin Pathol* 1997; 50: 706-8.
 53. Ikeda K, Kobayashi M, Someya T, Saitoh S, Hosaka T, Akuta N et al. Occult hepatitis B virus infection increases hepatocellular carcinogenesis by eight times in patients with non-B, non-C liver cirrhosis: a cohort study. *J Viral Hepat* 2009; 16: 437-43.
 54. Pollicino T, Squadrito G, Cerenzia G, Cacciola I, Raffa G, Craxi A et al. Hepatitis B virus maintains its pro-oncogenic properties in the case of occult HBV infection. *Gastroenterology* 2004; 126: 102-10.
 55. Huo J, Wang Z, Cheng J, Lin Y, Lau GKK, Sun J et al. Prevalence of naturally occurring surface gene variants of hepatitis B virus in nonimmunized surface antigen-negative Chinese carriers. *Hepatology* 2001; 34: 1027-34.
 56. Fabris P, Brown D, Tositti G, Bozzola L, Giordani MT, Bevilacqua P et al. Occult hepatitis B infection does not affect liver histology or response to therapy with interferon alpha and ribavirin in intravenous drug users with chronic hepatitis C. *J Clin Virol* 2004; 29: 160-6.
 57. Matsuoka S, Nirei K, Tamura A, Nakamura H, Matsumura H, Oshiro S et al. Influence of occult hepatitis B virus coinfection on the incidence of fibrosis and hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *Intervirology* 2008; 51: 352-61.
 58. Kubo S, Nishiguchi S, Tamori A, Hirohashi K, Kinoshita H, Kuroki T. Development of hepatocellular carcinoma in patients with HCV infection, with or without past HBV infection, and relationship to age at the time of transfusion. *Vox Sang* 1998; 74: 129.
 59. Khattaba E, Chemin I, Vuilleumoz I, Vieux C, Mrani S, Guillaud O et al. Analysis of HCV coinfection with occult hepatitis B virus in patients undergoing IFN therapy. *Journal of Clinical Virology* 2005; 33: 150-7.
 60. Levast M, Larrat S, Thelu MA, Nicod S, Plages A, Cheveau A et al. Prevalence and impact of occult hepatitis B infection in chronic hepatitis C patients treated with pegylated interferon and ribavirin. *J Med Virol* 2010; 82: 747-54.
 61. Biswas R, Tabor E, Hsia CC, Wright DJ, Laycock ME, Fiebigel EW et al. Comparative sensitivity of HBV NATs and HBsAg assays for detection of acute HBV infection. *Transfusion* 2003; 43(6): 788-98. (doi:10.1046/j.1537-2995.2003.00424.x)
 62. Satoh K, Iwata Takakura A, Yoshikawa A, Gotanda Y, Tanaka T, Yamaguchi T et al. A new method of concentrating hepatitis B virus (HBV) DNA and HBV surface antigen: an application of the method to the detection of occult HBV infection. *Vox Sang* 2008; 95(3): 174-80. (doi:10.1111/j.1423-0410.2008.01091.x)
 63. Kaminski G, Alnaqdy A, Al-Belushi I, Nograles J, Al-Dhahry SH. Evidence of Occult Hepatitis B Virus Infection among Omani Blood Donors: A Preliminary Study. *Med Princ Pract* 2006; 15(5): 368-72. (doi:10.1159/000094271)
 64. Comanor L, Holland P. Hepatitis B virus blood screening: unfinished agendas. *Vox Sang* 2006; 91(1): 1-12. (doi:10.1111/j.1423-0410.2006.00773.x)
 65. Stolz M, Tinguely C, Graziani M, Fontana S, Gowland P, Buser A et al. Efficacy of individual nucleic acid amplification testing in reducing the risk of transfusion-transmitted hepatitis B virus infection in Switzerland, a low-endemic region. *Transfusion* 2010; 50(12): 2695-706. (doi:10.1111/j.1537-2995.2010.02732.x)
 66. Liu CJ, Chen DS, Chen PJ. Epidemiology of HBV infection in Asian blood donors: emphasis on occult HBV infection and the role of NAT. *J Clin Virol* 2006; 36 (Suppl 1): 33-44. (doi:10.1016/S1386-6532(06)80007-7)
 67. Brojer E, Grabarczyk P, Liszewski G, Mikulska M, Allain JP, Letowska M et al. Characterization of HBV DNA+/HBsAg- blood donors in Poland identified by triplex NAT. *Hepatology* 2006; 44(6): 1666-74. (doi:10.1002/hep.21413).